

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

937

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis Alexandre LE BARILLIER

né le 19 juin 1934 à Saint Brieuc (22)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS DES CANCERS SECONDAIRES DE LA THYROÏDE
LES MÉTASTASES THYROÏDIENNES DES HYPERNÉPHROMES.

Président : M. BRICAIRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Louis Alexandre LE BARILLIER

né le 19 juin 1934 à Saint Brieuc (22)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE



A PROPOS DES CANCERS SECONDAIRES DE LA THYROÏDE
LES METASTASES THYROIDIENNES DES HYPERNEPHROMES.

Président : M. BRICAIRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Gochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLAREY (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre
	Broussais
	Cochin
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine CONTE (M.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0004

A mes Maîtres,

A Monsieur le Professeur BRICAIRE.

A Monsieur le Docteur MERIENNE

A Monsieur le Docteur PETIT

A Monsieur le Docteur DEGROOTE

I - INTRODUCTION

De nombreuses méthodes d'exploration de la thyroïde ont permis d'obtenir des diagnostics précis et souvent précoces. En particulier, la fixation d'iode radio-actif et la scintigraphie permettent de localiser un nodule pathologique et d'en apprécier l'activité. L'histologie de son côté, en particulier pratiquée sur les pièces de thyroïdectomie, donne des précisions sur la nature bénigne ou maligne de la lésion excisée.

Le domaine du cancer thyroïdien a donc été très largement exploré. Mais dans la majorité des cas, il s'agit de tumeurs primitives de la glande, car rares paraissent être les cancers secondaires, les métastases à ce niveau.

Une forme très particulière, considérée comme rare, de cancer métastatique de la thyroïde est celle qui est parfois observée comme complication d'un hypernéphrome, tumeur de GRAWITZ ou cancer à cellules claires. Comme toutes les lésions rares, ces cancers métastatiques de la thyroïde sont recueillis et publiés chaque fois qu'un observateur a l'occasion d'en déceler un cas. Aussi dénombre-t-on actuellement environ 80 cas publiés depuis l'observation princeps de LEVA parue en 1891.

Ce n'est pas ce caractère d'exception relative qui donne aux cancers métastatiques de la thyroïde tout leur intérêt. Cet intérêt, pour

nous, est double :

- d'abord il est d'ordre pratique. On sait l'importance d'un dépistage précoce d'une tumeur maligne quelle qu'en soit la localisation et plus peut-être encore au niveau d'une glande endocrine. Il n'est pas rare en effet que cette métastase prenne la forme clinique et biologique d'une hyperthyroïdisme primitive, d'une maladie de Basedow, mais dont la résistance aux thérapeutiques habituelles va rapidement être constatée. Il n'est pas rare non plus que le cancer rénal primitif demeure latent, méconnu, et que, correctement diagnostiquée au point de vue histologique, la tumeur thyroïdienne se présente comme primitive. Or aussi longtemps que persistera la néoplasie rénale primitive, on ne peut espérer de résultats thérapeutiques notables. Il est donc important de connaître ces formes thyroïdiennes secondaires, et de les avoir présentes à l'esprit lorsqu'il s'agit d'un examen approfondi du malade.

-ensuite, cet intérêt est d'ordre théorique. La pathogénie des hypernéphromes, avec leur curieux aspect histologique, le mode de propagation ou d'essaimage avec préférence au niveau de la thyroïde, autant de problèmes intéressants qui se rattachent autant à l'endocrinologie qu'à la cancérologie. Le rôle cancérigène des hormones thyroïdiennes a été évoqué de même qu'ont été recherchées les voies empruntées par le processus cancéreux, à partir du rein, jusqu'à la loge thyroïdienne.

Ce sont ces considérations qui nous ont incité, sur le conseil de nos Maîtres, à consacrer aux cancers métastatiques de la thyroïde chez les porteurs d'hypernéphrome, à entreprendre une mise au point fondée sur les principales observations publiées. Nous n'avons pas eu la bonne fortune d'observer, au cours de nos stages, un cas nouveau, inédit à ajouter au dossier documentaire existant. Mais notre attention étant éveillée dans ce sens, nous pensons que si un tel cas se présente à nous au cours de notre carrière, nous saurons bénéficier de l'expérience des auteurs qui nous ont devancé, et grâce auxquels la question est aujourd'hui déjà bien documentée.

Pour faire du problème des métastases thyroïdiennes des hyper-néphromes un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant :

tout d'abord, un Historique partant du cas princeps de LEVA il y a maintenant 76 années, nous montrera comment, de constatations nécropsiques, puis opératoires, il est devenu possible de déceler cliniquement ces doubles localisations ; nous envisagerons ensuite l'Etiologie de ces métastases thyroïdiennes provenant d'hypernéphromes : fréquence, âge et sexe, circonstances de découverte, date d'apparition après une néphrectomie lorsque la tumeur primitive du rein a été reconnue et traitée avant que ne soit constatée la localisation thyroïdienne ;

Résumant quelques observations typiques, les plus récentes qui sont aussi les mieux étudiées, nous décrirons l'aspect clinique de la métastases thyroïdienne, son évolution, les éléments de son diagnostic positif et différentiel ;

nous passerons alors à l'étude anatomopathologique, macroscopique et histologique, de la détermination thyroïdienne et donc aussi de la tumeur rénale primitive ;

ce qui nous amènera à envisager la pathogénie et l'histogénèse de ces cancers secondaires de la thyroïde.

L'aspect thérapeutique de la tumeur thyroïdienne secondaire est simple ; les décisions sont chirurgicales, comme dans tout cancer de la thyroïde, mais sans négliger la tumeur primitive ; toutes les variantes sont possibles, depuis la localisation thyroïdienne très tardive, dix ou vingt années après la néphrectomie, ou au contraire sa découverte avant que soit connu l'hypernéphrome qu'il s'agit alors de déceler.

II - HISTORIQUE

En mai 1967, PAYAN, MASSELOT et MESLIER apportaient un nouveau cas de métastase thyroïdienne de tumeurs de GRAWITZ et dénombraient 78 cas antérieurement publiés dans la littérature médicale mondiale en 76 ans : cas simplement cités dans des rapports d'autopsies, dans des statistiques de thyroïdectomie, mais dans 45 cas des détails cliniques et anatomopathologiques ont été fournis, permettant de donner à ces cancers thyroïdiens secondaires toutes leurs caractéristiques.

Le cas princeps de LEVA, qui figurait dans une étude de la maladie d'Addison, dans Archiv für pathologische Anatomie, 1891, tome 125 pages 35-74, concerne une description nécropsique chez un homme de 54 ans, mort dans un état de cachexie profonde, avec dyspnée intense, cyanose, oedème cervico-thoracique important. Le diagnostic clinique avait été "maladie d'Addison". A la vérification, on devait trouver un cancer du rein gauche, volumineux, irrégulier, mou et friable, jaune pâle, bigarré à la coupe, avec de vastes et multiples zones nécrotiques. La tumeur englobait la surrénale gauche, se continuait dans la veine rénale, puis dans la veine cave, avec envahissement des poumons, de la plèvre, du foie, du pancréas, du péricarde, des ganglions rétro-péritonéaux et du corps thyroïde. Celui-ci était globalement augmenté de volume, truffé de noyaux arrondis, bien limités, jaune pâle, mous, d'un volume variant d'une cerise à une tête d'épingle. A la coupe, ces

nodules présentaient des taches hémorragiques et donnaient parfois un liquide laiteux. Les veines thyroïdiennes contenaient des cordons néoplasiques se prolongeant jusque dans la veine jugulaire, où ils se terminaient en bouton arrondi. Histologiquement, il s'agissait d'une tumeur de GRAWITZ.

Cette première observation n'est intéressante que par son antériorité à tous les autres cas publiés à sa suite ; car d'une part elle n'est qu'anatomique, d'autre part, la diffusion du processus néoplasique ne donnait pas ce tableau trompeur exclusivement thyroïdien qui nous paraît d'un très gros intérêt pratique, diagnostique.

Ce cas fut repris en 1894 par LUBARSCH, par ULRICH en 1895, mais avec pour unique objectif de préciser si la tumeur était d'origine rénale, ou surrénale. L'intérêt d'une métastase thyroïdienne ne fut pas signalé .

Constatation nécropsique encore que l'observation de KOZUBOWSKI, publiée dans sa thèse soutenue à Zurich en 1904 : il s'agissait d'une femme âgée, cachectique, qui, à la vérification présenta une tumeur du rein, des métastases surrénaliennes, pulmonaires, cardiaques, pancréatiques et thyroïdiennes; histologiquement, la tumeur rénale était un hypernéphrome.

Le cas de ROST, paru en 1912, concernait un homme de 50 ans porteurs de tumeurs osseuses multiples avec fractures spontanées pendant deux ans ; à l'intervention, on trouve des masses molles, hémorragiques, orientant le diagnostic vers l'ostéosarcome. Le malade succombe rapidement. La vérification montre une volumineuse tumeur du rein droit, avec métastases multiples, osseuses, spléniques, pulmonaires, et thyroïdiennes. Histologiquement, on constate un hypernéphrome, les autres déterminations lui étant secondaires. ROST indique par ailleurs que son malade était porteur d'un goître important de puis plusieurs années.

En 1912 encore, BARJON apporte le cas d'une femme de 75 ans morte dans un tableau de dyspnée progressive avec tachycardie extrême (192), cyanose, oedème diffus, cyanose, au niveau de la région cervicale et des membres supérieurs. Un goitre existait depuis l'âge de 50 ans, avec développement progressif les dernières années. Aucun signe urinaire n'avait été relevé. A la vérification : énorme tumeur rénale droite, nodules métastatiques au niveau du foie, des poumons, de la thyroïde très hypertrophiée, pesant 250 g. Les lobes latéraux étaient scléreux et calcifiés par places ; le lobe médian seul avait un "aspect néoplasique". La tumeur rénale était un cancer à cellules claires.

G. PISTOCHI localise à la surrénale l'hypernéphrome bilatéral constaté avec métastases thyroïdiennes (1922).

L'étude publiée par H. KLOSE en 1925 s'intitulait "maladie de Basedow par tumeur secondaire de la thyroïde", deux cas l'illustraient et permettaient d'étudier les problèmes posés par l'association Basedow-métastase thyroïdienne secondaire à un cancer du rein:

un homme de 44 ans est porteur d'un goitre depuis l'enfance. A 42 ans le goitre devient nodulaire, tandis que se manifestent des douleurs osseuses au niveau du bassin. Le cou augmente brusquement de volume, avec tachycardie, dyspnée de décubitus et d'effort, agitation, exophtalmie. Les ostéopathies s'accroissent, et le malade décède. La vérification révèle un hypernéphrome du rein et des métastases osseuses et thyroïdiennes ;

un homme de 53 ans est hospitalisé pour des douleurs de hanche et hématuries; on trouve une tumeur dans l'hypocondre droit et l'on décide une néphrectomie. Le rein droit était envahi presque complètement par une tumeur jaune beurre, contenant de nombreuses zones hémorragiques et nécrotiques, obstruant la veine rénale. Histologiquement, hypernéphrome. Le malade succombe peu après. La vérification fait découvrir des métastases pulmonaires et

thyroïdiennes, alors que rien *intra vitam* n'avait attiré l'attention sur la thyroïde.

Chez le malade de KOLODNY (1926) un hypernéphrome de la thyroïde avait évolué sous le tableau clinique d'un goitre exophtalmique. WILLIS en 1931 étudie les métastases thyroïdiennes et apporte un cas de cancer secondaire de la thyroïde, d'origine rénale, chez une malade de 73 ans présentant depuis cinq ans des hématuries intermittentes, des douleurs sacro-iliaques et, depuis deux ans, une dyspnée progressive. La vérification fait découvrir une volumineuse tumeur du rein gauche, envahissant la veine rénale et la veine cave et donnant des métastases pancréatiques, hépatiques, costales et thyroïdiennes. L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un hypernéphrome, la thyroïde contenant plusieurs noyaux métastatiques.

Etudiant 44 cas d'hypernéphromes dont 33 avec vérification, GOTTESMAN et ELSON citent trois cas de métastases thyroïdiennes :

chez un homme de 57 ans, avec envahissement du pancréas et de la thyroïde ;

chez une femme de 53 ans, avec métastases duodénales, pancréatiques et thyroïdiennes ;

chez une femme de 60 ans enfin, avec métastases duodénales, pancréatiques et thyroïdiennes également.

Le cas de FRIEDRICH publié en 1933 nous paraît plus intéressant du fait du caractère isolé de la métastase thyroïdienne : un homme de 58 ans est opéré trois ans plus tôt d'un hypernéphrome ; neuf mois plus tard, le cou augmente de volume, sans signes fonctionnels, la thyroïdectomie enlève le lobe droit envahi par des noyaux néoplasiques qui lui donnaient le volume d'un poing : métastase de l'hypernéphrome précédemment opéré. Deux ans et demi plus tard, le malade était en excellente santé, avait pris 30 kg et ne manifestait aucune métastase.

PEMBERTON en 1934 étudie les dossiers de 45.000 thyroïdectomies pratiquées à la Mayo Clinic entre 1892 et 1932. Dans deux cas, il trouve des thyroïdectomies faites par cancer secondaire à une localisation rénale primitive :

thyroïdectomie chez un malade de 71 ans porteur depuis deux ans d'un goitre augmentant progressivement de volume, avec des signes fonctionnels d'hyperthyroïdie. L'intervention fut décidée devant des manifestations de compression croissante. La thyroïde, volumineuse, adhérait en effet à la trachée qu'elle comprimait. La mort survint peu après l'intervention. La vérification permit de découvrir un cancer du rein avec des métastases pancréatiques, hépatiques, ganglionnaires rétro-péritonéales. La structure histologique des métastases et de la tumeur thyroïdienne était celle d'un hypernéphrome ; thyroïdectomie chez une malade de 35 ans porteuse depuis deux ans d'un goitre sans signes très nets d'hyperthyroïdie. On pratique l'ablation d'une tumeur encapsulée du lobe gauche.

Histologiquement : hypernéphrome dans un goitre colloïde. On fait alors une urographie, qui montre la présence d'une tumeur rénale, qui est excisée. Tumeur bien encapsulée, ne paraissant envahir ni le pédicule rénal, ni les vaisseaux lymphatiques. La malade fut soumise à un traitement radiothérapique, puis fut perdue de vue. Avant l'examen de la pièce de thyroïdectomie, rien n'avait attiré l'attention vers le rein.

Deux observations de H'DOUBLER datent de 1936 :

un malade de 59 ans est atteint d'hyperthyroïdie, avec thyroïde volumineuse, métabolisme basal augmenté de 46 % ; une hématurie était survenue un an auparavant. La thyroïdectomie montre une glande envahie par des nodules jaune canari, disséminés dans tout le parenchyme ; diagnostic histologique ; métastase d'hypernéphrome. La mort survint trois mois plus tard

une femme de 73 ans est porteuse d'un goitre ; six ans auparavant, une néphrectomie fut pratiquée pour hypernéphrome du rein droit. Le goitre depuis trois ans augmente de volume, devient dur, nodulaire. Le lobe droit et l'isthme étaient envahis par des métastases de l'hypernéphrome. Le lobe gauche laissé in situ est envahi à son tour 18 mois plus tard. La mort survint quatre ans après la thyroïdectomie, dans un tableau de métastases généralisées.

Le cas de CAYLOR publié en 1936 est intéressant pour la durée de son observation : un homme subit une néphrectomie droite pour hypernéphrome ; il reste en bonne santé pendant onze ans ; puis l'état général décline, la thyroïde augmente de volume avec des troubles de compression, respiration difficile, paralysie récurrentielle, déviation de la trachée. On pratique alors une thyroïdectomie. La glande adhère fortement à la trachée, sa partie supérieure était envahie par une masse tumorale très hémorragique : métastase d'hypernéphrome. Le malade est perdu de vue.

Sur 10.000 thyroïdectomies pratiquées à la Clinique de COURCY, WEISKITTEL en 1937 ne trouve qu'un seul cas d'hypernéphrome thyroïdien, chez un malade de 60 ans néphrectomisé huit ans plus tôt pour hypernéphrome. Puis son cou devient volumineux, des phénomènes surviennent : dyspnée, dysphagie, nervosisme, irritabilité, métabolisme basal augmenté de 32 %. L'intervention montre un corps thyroïde gros, dur, fixé, très hémorragique, histologiquement métastase d'hypernéphrome. La mort survint neuf mois plus tard.

Sur 87 thyroïdectomies pratiquées pour cancer, WELTI et HUGUENIN en 1939 ne trouvent qu'un cas de métastase thyroïdienne d'hypernéphrome, chez un malade néphrectomisé dix ans plus tôt. Puis surviennent des signes d'hyperthyroïdie. La mort se situe quelques mois après la thyroïdectomie dans un tableau de métastases généralisées.

LONG et BLACK en 1945 avaient observé chez un homme de 55 ans, un déclin de l'état général, une augmentation rapide du goitre sans signes d'hyperthyroïdie. Huit ans plus tôt, le malade avait subi une néphrectomie pour hypernéphrome. Ce goitre considéré comme parenchymateux est opéré : la thyroïde contient plusieurs noyaux jaune brun, mous, histologiquement métastase d'hypernéphrome. Puis en 1946 c'est un cas analogue de LINTON, BARNEY et collaborateurs, cou volumineux, mauvais état général neuf ans après une néphrectomie gauche pour hypernéphrome. Il n'y avait ni signes d'hyperthyroïdie, ni compression. A l'intervention on trouve une glande envahie par une tumeur jaune hémorragique, histologiquement identique à la tumeur rénale ; à ce moment une tumeur se développait dans le rein restant.

DARGENT et GUINET en 1947 consacrent une étude aux métastases cancéreuses intra-thyroïdiennes, et insistent sur l'étiologie rénale. BOYS la même année rapporte le cas d'un malade de 38 ans porteur d'un goitre cliniquement isolé, évoluant depuis dix mois, du volume d'un oeuf de poule. L'aspect histologique évoquait l'hypernéphrome. Le malade est rapidement enlevé par une pneumonie post-opératoire : à la vérification, hypernéphrose du rein gauche.

Deux ans plus tard, DENTON et MACCLINTOCK décrivent le cas d'un homme de 48 ans porteur depuis quelques mois d'un goitre provoquant de la dyspnée avec asthénie. Une néphrectomie pour hypernéphrome droit avait été pratiquée huit ans plus tôt.

Actuellement le corps thyroïdien comporte un lobe droit volumineux nodulaire, déviant la trachée et le larynx ; le lobe gauche également nodulaire est moins volumineux. Il existe quelques palpitations, mais pas d'exophtalmie. Une thyroïdectomie subtotale montre que les deux lobes contiennent de nombreux nodules jaune rosé, bien délimités, homogènes, et de multiples adénomes microfolliculaires. Histologiquement la tumeur thyroïdienne offrait l'aspect d'un

hypernéphrome. Treize mois plus tard apparaît une masse abdominale gauche, très volumineuse, hypernéphrome controlatéral probable. Mais le malade est perdu de vue.

En 1950 MOORE et WALKER publient le cas d'un homme de 69 ans thyroïdectomisé pour un goitre évoluant depuis cinq mois : tumeur à cellules claires. Cinq mois plus tard, la déformation du calice gauche commande une néphrectomie ; une métastase pulmonaire entraîne une résection segmentaire. La mort survient 18 mois plus tard.

La statistique de W. ERNOHAZI et H. GOGL porte sur plus de 7.000 autopsies, systématiques, faites entre 1938 et 1948 : six fois furent trouvées des métastases thyroïdiennes de cancer du rein. Trois de ces cas sont exposés :

Femme de 70 ans hospitalisée pour une dyspnée importante , deux ans plus tôt, opérée pour hypernéphrome. Un goitre existe depuis six ans, augmentant progressivement de volume, donnant des troubles de compression : on pratique une thyroïdectomie. La tumeur pèse 280 g, elle est vascularisée, friable, adhérente aux muscles voisins. Le tissu thyroïdien a presque complètement disparu. La masse tumorale est composée de nodules jaunâtres bien encapsulés, du volume de noix. Histologiquement, cellules claires analogues à celle de l'hypernéphrome. La mort survient peu après l'intervention. A la vérification, métastases dans l'autre rein, les deux surrénales, le pancréas ;

Homme de 67 ans, atteint de dyspnée progressive, succombant rapidement. On trouve à la vérification un cancer rénal bilatéral envahissant les veines rénales, avec métastases dans les surrénales, le foie, les pormons, les ganglions inter-trachéaux bronchiques, la thyroïde, trouvée bourrée de noyaux les uns adénomateux, les autres métastatiques ;

Homme de 56 ans thyroïdectomisé pour cancer secondaire de la thyroïde, considéré comme d'origine pulmonaire. La mort survient dans les suites opératoires : on trouve un hypernéphrome du rein gauche, avec envahissement de la veine cave et métastases du rein droit, des surrénales, du poumon gauche, du cerveau, de la thyroïde : dans les deux lobes, on trouve des noyaux du volume d'une noix, mous, friables, tachetés d'ecchymoses, sans adénomes visibles.

Par la suite, ERNOHAZI et GOGL devaient encore observer un quatrième cas, celui d'un malade de 47 ans hospitalisé pour dyspnée intense. Le cou avait augmenté progressivement de volume ; une seule fois il y avait eu hématurie. A l'entrée, on note une dyspnée intense, une cyanose modérée des lèvres ; une exophtalmie moyenne, une tumeur du volume du poing de chaque côté de la trachée, atteignant le sternum, déviant la trachée. Les urines sont normales. On hésite entre métastase thyroïdienne et cancer thyroïdien avec métastase pulmonaire. La thyroïdectomie permet d'exciser une tumeur de 210 g adhérent aux muscles voisins, avec disparition quasi-totale du tissu thyroïdien, sans adénomes décelables ; histologiquement on pense à un hypernéphrome. Six jours après l'intervention, hématurie massive, découvre d'une tumeur rénale droite, qui est excisée. On fait une radiothérapie complémentaire ; l'aspect hilair reste inchangé.

En 1952, BARROS FILHO apportent le cas d'une femme de 58 ans atteinte depuis 25 ans d'un goitre mobile, ferme, indolore, stabilisé mais qui depuis 10 mois se développe rapidement pour atteindre un volume énorme, régressant spontanément puis se développant à nouveau deux mois plus tard, avec dyspnée, dysphagie, troubles vocaux, cachexie. A cette énorme tumeur cervicale fluctuante, contenant des nodules, s'associe une masse dure, lisse, dans l'hypochondre droit. La malade meurt cinq jours après l'ablation de la masse cervicale, un hypernéphrome du rein gauche avec métastase pancréatique et pulmonaire est trouvé à la vérification.

La même année 1952, BOBELLIS apporte le cas d'un malade de 49 ans hospitalisé pour douleurs dans la région rénale gauche . Il existe un goitre nodulaire sans signes de dysthyroïdie . Le malade meurt avant tout traitement ; à la vérification, hypernéphrome gauche, nodules thyroïdiens métastatiques.

Toujours en 1952 DEMPSEY et ENGEL observent une femme porteuse d'un goitre depuis 25 ans, avec augmentation de volume ces cinq dernières années et découverte d'une masse abdominale gauche. La malade refuse la double intervention, elle est revue deux ans plus tard avec un goitre encore augmenté, et contenant un nodule induré, sans exophtalmie, métabolisme basal augmenté de 76 % puis de 51 %; tumeur rénale gauche à la pyélographie. On fait successivement une thyroïdectomie puis une néphrectomie, avec même nature histologique des lésions aux deux niveaux. Deux ans et demi plus tard, la malade avait repris du poids et ne présentait aucun signe de nouvelle métastase.

BEAHRS et GINSBERG en 1953 apportent un nouveau cas d'hypernéphrome métastatique de la thyroïde ; BOHN en 1954 cite un malade de 60 ans porteur de goitre depuis 8 ans, avec récente augmentation de volume, sans signes toxiques ni compression. Treize ans auparavant il avait été traité par les antithyroïdiens, et cinq ans plus tôt avait eu une néphrectomie pour hypernéphrome ; une thyroïdectomie permet d'établir le diagnostic de métastase ; la guérison se maintenait un an plus tard.

BEAHRS sur 100.000 thyroïdectomies pratiquées à la Mayo Clinique, trouve en 1954 deux nouveaux cas, soit 5 au total : un homme de 53 ans porteur de goitre nodulaire avec diplopie et atteinte de l'état général, hématuries ; la biopsie thyroïdienne donne des aspects de cellules claires, l'urographie établit une déformation du rein gauche. Pas d'intervention. L'autre cas est celui d'un homme de 66 ans hospitalisé pour goitre datant de

18 mois, entraînant une dysphagie, et survenu peu après une néphrectomie pour hypernéphrome. Résection palliative de la tumeur thyroïdienne, radiothérapie complémentaire.

Sur 1.600 thyroïdectomies, BRUCE trouve 87 fois un cancer, dont quatre métastatiques ; deux d'entre eux étaient secondaires à un hypernéphrome :

une femme de 52 ans ayant eu 22 ans plus tôt une néphrectomie pour hypernéphrome, 12 ans plus tard apparaît une augmentation de volume du cou avec bientôt dyspnée, palpitations, tremblements, sans exophtalmie, métabolisme basal - 3%. Syndrome de Claude Bernard Horner. Thyroïdectomie : l'histologie est celle d'un hypernéphrome. Une infiltration néoplasique de la trachée est ultérieurement irradiée ; la malade meurt deux mois après une hématoméso. On constate à la vérification des métastases pleuropulmonaires, pancréatiques, surrénaliennes, thyroïdiennes au niveau des reliquats de la glande.

La seconde malade de BRUCE âgée de 48 ans avait été opérée pour hypernéphrome. Trois ans plus tard , la malade consulte pour une augmentation de volume de la région cervicale, datant de deux ans, sans signes thyrotoxiques. Thyroïdectomie, histologiquement cancer d'origine rénale, radiothérapie, et finalement métastases obstruantes trachéales et bronchiques, métastase rénale droite.

Parallèlement, les travaux de PAGES (1955 et 1956) faisaient avancer nos connaissances sur le système des cellules claires de FEYRTER en cancérologie. ROMIEU et PAGES sur trois cas de métastases intra-thyroïdiennes, relèvent deux fois un hypernéphrome :

chez une femme de 66 ans, avec petit goitre depuis 12 ans, thyroïdectomie, cachexie, et apparition d'une masse lombaire ;

chez un homme de 41 ans, avec goitre depuis un an, sans dysthyroïdie, ayant subi trois ans plus tôt une néphrectomie pour hypernéphrome. Une cartographie au ^{131}I suivie de biopsie permet de confirmer le diagnostic de métastase thyroïdienne, la mort survint quelques semaines plus tard.

BILGER en 1957 cite le cas d'une femme de 49 ans opérée 17 ans plus tôt pour goitre, présentant dix ans plus tard une hématurie, tumeur du rein gauche opérée deux ans plus tard, histologiquement à cellules claires ; puis récidive du goitre avec syndrome basedowien, déviation de la trachée. Une thyroïdectomie donne la confirmation de métastase à cellules claires. L'état de la malade était satisfaisant huit mois plus tard.

TUAILLON, COLSON et PLAUCHU publient en 1959 une étude sur les métastases intra-thyroïdiennes des tumeurs à cellules claires du rein, sujet auquel TUAILLON consacre sa thèse ; la même année, OBERLING peut décrire l'ultrastructure des épithéliomas rénaux à cellules claires ; MELICOW montre en 1960 la latence ou l'atypie clinique des cancers du rein, et fait une large place aux métastases intra-thyroïdiennes. Dans le cas de ELLIOT et FRANTZ, la métastase a donné le tableau d'un cancer primitif de la thyroïde.

C'est également un nodule thyroïdien qui devait révéler le cancer rénal dans un cas de EDSON (1963) MOREAU et collaborateurs en 1965 décrivent une nouvelle observation.

MIRANDE, IRIBERRY dans sa thèse soutenue à Bordeaux en 1965 insiste sur l'intérêt diagnostique de l'artériographie.

GUERRIER en 1965 montre la fréquence relative de cette association FREUND insiste sur l'attitude chirurgicale à adopter dans les métastases thyroïdiennes ; WELTI et CHEVALLEY montrent comment se présentent

ces goitres jaune safran, métastases thyroïdiennes des hypernéphromes (1966) et PAYAN apporte en 1967 un cas de métastase thyroïdienne de tumeur de Grawitz.

Nous donnerons plus en détail, à titre d'exemples, ces dernières observations qui ont bénéficié des méthodes modernes d'exploration cytologique et fonctionnelle.

III - E T I O L O G I E

Fréquence.

Faut-il vraiment considérer comme rares les métastases thyroïdiennes d'un cancer à distance, en particulier de localisation rénale et de nature histologique d'hypernéphrome ?

Les appréciations diffèrent sensiblement, parcequ'elles ne sont pas établies de la même façon. Ou bien il s'agit de séries de thyroïdectomies, qui lorsqu'un nodule malin est trouvé, font rechercher une éventuelle localisation rénale dans les anamnétiques, ou dans les explorations motivées par la présence d'une hypertrophie thyroïdiennes ; ou bien il s'agit de tumeurs rénales à type de cellules claires, pour lesquelles on cherche à suivre les types évolutifs éloignés. Ou bien encore, et cela surtout dans les cas les plus anciennement observés, tout se fonde sur des trouvailles d'autopsies. Mais on comprend que le mode de recherche infléchisse les résultats.

Par exemple, SYMMERS se fonde en 1917 sur les métastases cancéreuses et sur 300 cas mortels, trouve deux exemples d'hypernéphrome thyroïdien. LUBARSCH en 1925 réunit ses observations de cancer du rein, dont 115 hypernéphromes, parmi eux, 93 ont donné des métastases, celles-ci étant 6 fois de siège thyroïdien. Sur toutes les autopsies pratiquées au cours de 23 années au Montefiore Hospital (New York), MAC WHORTHER en 1927 trouvait 865 cancers, dont 32 hypernéphromes. Deux d'entre eux donnèrent

des métastases thyroïdiennes. Sur 86 métastases thyroïdiennes, WEGELIN, puis DE QUERVAIN trouvent sept fois un point de départ rénal. Sur 130 thyroïdectomies pour cancer, COPE en 1949 trouve 12 fois des cancers secondaires, dont deux d'origine rénale. Sur 7.000 autopsies ERNOHAZI relève 31 hypernéphromes, dont 6 ayant donné des métastases thyroïdiennes. ABRAMS relève sur une série d'autopsies 1.000 cancers, dont 34 rénaux : un seul avec métastase thyroïdienne. Sur 2.314 hypernéphromes, RICHES en 1951 relève 5 fois seulement des métastases thyroïdiennes ; sur 20 hypernéphromes un seul a donné une métastase thyroïdienne dans la série de MORTENSEN publiée en 1956.

En 1966 WELTI fait état de 16.000 thyroïdectomies avec 4 atteintes rénales, alors que pour LUBARCH 16 % des malades porteurs de cancer du rein présentent une récurrence thyroïdienne.

Y. GUERRIER réunit un grand nombre de statistiques antérieurement publiées ; pour lui, les métastases thyroïdiennes des tumeurs à cellules claires du rein représentent 8 à 15 % des cancers secondaires du corps thyroïde, eux-mêmes assez rares. La fréquence des métastases thyroïdiennes, sans tenir compte du siège du cancer primitif, est estimée selon les auteurs entre 1,8 % et 16,9 %. Par rapport aux épithéliomas du rein, la fréquence des métastases thyroïdiennes évolue entre 3% (ABRAMS) et 20 % (WILLIS). Sur 80 cas de cancer du rein, MELICOW et USON trouvent deux fois une détermination thyroïdienne ; mais si ces auteurs font états de toutes les tumeurs malignes du rein, avec et sans métastases, cette fréquence d'une atteinte secondaire de la thyroïde tombe considérablement : 2 fois sur 577 cas.

En partant des thyroïdectomies, la proportion devient infime puisqu'à la Clinique Mayo, sur 100.000 thyroïdectomies une métastase d'hypernéphrome n'a été trouvée que 5 fois, que sur 10.000 thyroïdectomies,

WEISKITTEL ne trouve qu'une métastase thyroïdienne d'hypernéphrome ; deux métastases thyroïdiennes d'hypernéphrome sur 45.000 thyroïdectomies selon PEMBERTON.

On s'accorde actuellement à dire que 5 % des hypernéphromes donnent des métastases thyroïdiennes, alors que les déterminations osseuses, pulmonaires, hépatiques, pancréatiques, ganglionnaires, cérébrales même, sont beaucoup plus fréquentes. Les localisations thyroïdiennes sont souvent très tardives, coexistant fréquemment avec d'autres déterminations plus ou moins généralisées ; mais il existe également des formes de métastases thyroïdiennes précessives, révélant un hypernéphrome latent.

Age, sexe.

Le sexe masculin paraît légèrement prédominer, 60 % des cas pour 40 % de femmes. Quant à l'âge moyen au moment de la découverte de la métastase thyroïdienne, il est d'environ 54 ans. Car il n'est pas rare qu'une longue période de temps s'écoule entre la néphrectomie pour hypernéphrome, et l'apparition de la localisation secondaire, thyroïdienne.

Circonstances de la découverte de la métastase thyroïdienne.

Ces circonstances ont varié avec le temps, le diagnostic intra-vitam aussi bien que de l'hypernéphrome rénale que de la tumeur thyroïdienne secondaire s'étant considérablement amélioré ces dernières années.

C'est ainsi que les premières observations, nous l'avons vu, ont été basées sur des constatations nécropsiques. On estime encore cependant à un tiers des cas, la fréquence des diagnostics ainsi établis, puisque

l'hypernéphrome a pu demeurer latent, méconnu, les seules manifestations se présentant comme une atteinte thyroïdienne primitive. Dans les deux autres tiers des cas, l'examen de la pièce de thyroïdectomie a donné le diagnostic histologique d'hypernéphrome. Mais celui-ci était déjà connu dans une certaine proportion des cas, une néphrectomie ayant été pratiquée dans les années précédentes ; ce que l'on peut estimer à 75 % des cas au moment de la thyroïdectomie. La tumeur rénale excisée auparavant avait donné lieu au diagnostic d'hypernéphrome.

Entre les deux localisations, rénales, thyroïdienne, un délai variable s'écoule, allant de quelques mois à plusieurs années, dix ans dans le cas de GUERRIER, 23 ans dans celui de HEIMANN. On voit alors toute l'importance du premier diagnostic, celui de la tumeur primitive du rein, dans l'identification de la métastase thyroïdienne.

Pourtant il reste 25 % des cas dans lesquels la tumeur thyroïdienne s'est présentée comme primitive, et a été le signe de révélation de l'atteinte rénale. Ce sera alors les données obtenues par l'examen histologique de la pièce de thyroïdectomie ou d'une biopsie de la glande, qui en donnant un aspect d'hypernéphrome, feront rechercher celui-ci au niveau du rein.

Cette éventualité d'une métastase précoce, au moins cliniquement, offre un très gros intérêt en endocrinologie, puisque le malade se présente comme un dysthyroïdique :

augmentation de volume de la thyroïde, soit rapide, soit lente et progressive, bien tolérée ; puis surviennent des signes thyrotoïdiques, nervosité et tremblement, élévation du métabolisme basal, orientant le diagnostic vers un Basedow.

Il existe assez fréquemment aussi qu'un malade est porteur longtemps d'un goitre bien toléré, bénin. Puis son volume augmente, sa

consistance se modifie, avec apparition de nodules. Dans un cas de KLOSE, le goitre remontait à l'enfance ; dans un cas de BARJON, il existait depuis 25 ans. Dans celui de BILGER, un goitre avait été opéré six ans auparavant ; puis il récidive, et cette fois donne lieu à des signes toxiques. Et c'est alors seulement que la métastase est découverte et en même temps la tumeur primitive du rein.

Les signes cliniques d'hyperthyroïdie ont été relevés dans 20 % des cas, sous la forme de tachycardie, tremblement discret, nervosisme, parfois exophtalmie, et naturellement perte de poids, altération de l'état général, asthénie. L'atteinte de l'état général a pu être le premier symptôme apparent incitant le malade à consulter. Et c'est alors que le cancer thyroïdien est trouvé, et sa nature secondaire.

Il faut donc surtout insister sur cette fraction des cas - un sur cinq - dans lesquels ce sont les manifestations de la métastase thyroïdienne qui ont ouvert la scène. Le cancer rénal primitif était donc resté jusque là ignoré. Mais même dans les 80 % de cas dans lesquels l'hypernéphrome avait été reconnu et avait motivé la néphrectomie, la durée souvent importante de la période écoulée entre le temps rénal et le temps thyroïdien risque de ne pas établir d'emblée la relation entre les deux localisations.

Lorsque dix années, voire davantage, se sont écoulées, il peut arriver que le clinicien consulté ne soit pas celui qui traitait le malade lors de la première intervention. Des recherches anamnétiques sont donc indispensables afin de ne pas méconnaître la tumeur primitive. Et toute notion d'intervention rénale oriente évidemment systématiquement vers l'idée d'une métastase thyroïdienne. L'histologie fait le reste du diagnostic.

Il ne faut donc pas "oublier la néphrectomie" et ne pas considérer l'hypertrophie thyroïdienne métastatique comme un goitre banal. Malheureusement, la richesse même de notre arsenal d'exploration risque parfois de faciliter l'erreur. Il ne faut pas trop demander à l'exploration fonctionnelle

par iode radio-actif, et au contraire étendre l'interrogatoire, et aussi la palpation. Le test à l'iode donne en effet des résultats variables : ou bien une réponse en faveur d'une hyperthyroïdie légère, ou bien une courbe compatible avec le diagnostic de goitre simple, ou parfois même d'hypothyroïdie GUERRIER explique comme suit ces divergences :

- si le tissu néoplasique est présent dans une proportion réduite par rapport au tissu thyroïdien fonctionnellement sain et normal, il y a hyperactivité glandulaire réactionnelle et la réponse du test à l'iode radio-actif sera compatible avec le diagnostic d'hyperthyroïdie;
- si la glande est presque complètement détruite par le processus néoplasique, la réponse du test est celle d'une hypothyroïdie ;
- si enfin, les métastases sont assez importantes, la réponse dépendra de l'ampleur de l'hyperactivité réactionnelle et du volume du tissu glandulaire encore indemne. : selon ces degrés, en effet, on aura un marquage pouvant être soit de type normal, soit encore de type de goitre simple.

La seule notion positive, classique , est que le nodule néoplasique ne fixe pas l'iode, et que l'hyperactivité thyroïdienne réactionnelle est observée dans le voisinage des nodules malins.

Avec ^{32}P , le marquage montre une fixation radioactive des métastases, à condition que les nodules occupent une situation assez superficielle pour que le rayonnement émis par le phosphore radio-actif puisse être détecté avant d'être arrêté trop rapidement.

ROMIEU a montré que la superposition des deux cartes de marquage thyroïdien permettait de préciser les zones de tissu sain et celles de tissu néoplasique : ce qui permet d'orienter le siège de la biopsie.

IV - CLINIQUE

Nous exposerons plus en détail quelques observations qui illustrent bien les trois éventualités dans lesquelles les manifestations rénales et thyroïdiennes peuvent chronologiquement se produire ;

1 - Notion de néphrectomie et diagnostic du cancer du rein à cellules claires dans les anamnétiques d'un malade vu pour augmentation de volume de la thyroïde ;

2 - Notion de signes urinaires dans les antécédents, mais sans diagnostic de cancer du rein au moment où se manifestent les métastases thyroïdiennes ;

3 - Métastases thyroïdiennes se présentant comme une atteinte primitive de la glande.

oOo

1 - Notion de néphrectomie et diagnostic d'hypernéphrome dans les antécédents d'un malade vu pour augmentation de volume de la thyroïde.

A ce groupe se rattachent trois cas de WELTI, un cas de PAYAN un cas de GUERRIER, un cas de TUAÏLLON et un cas de MOREAU : ce qui

montre bien qu'il s'agit de l'éventualité la plus fréquente.

Cas I de WELTI et CHEVALLEY.

Une femme subit à 46 ans une néphrectomie gauche pour hyper-néphrome ; quatre ans plus tard à la ménopause survient un goître bilatéral, plus marqué à gauche, avec fatigue et palpitations. Dix ans après la néphrectomie, on fait une thyroïdectomie large et bilatérale. Le corps thyroïde est volumineux vasculaire, encapsulé à droite. On méconnaît d'abord la nature métastatique de la lésion, bien que des zones jaune safran apparaissent à l'examen macroscopique des coupes de la pièce. Il s'agit histologiquement de lobules rappelant les adénomes à cellules claires avec d'importantes nappes néoplasiques. On confronte les coupes avec celles de la néphrectomie et l'on peut conclure alors à une métastase de l'hypernéphrome. Une curiethérapie post-opératoire est pratiquée sur la région cervicale, ce qui assure une amélioration persistant pendant six mois. Puis la fatigue réapparaît, et une masse dure est constatée au creux épigastrique un peu à droite, avec météorisme abdominal.

Deux ans plus tard, on perçoit une masse allongée, métastase hépatique, ou rénale droite. Un nodule tumoral apparaît à la base du cou : extirpé, il donne un aspect caractéristique d'hypernéphrome avec zones de coloration jaune safran. La malade meurt à 62 ans, 16 ans après la néphrectomie, 6 ans après la thyroïdectomie.

Cas II de WELTI et CHEVALLEY.

Une femme sans antécédents de goître, subit une néphrectomie pour cancer du rein. Onze ans plus tard, ménopause avec bouffées de chaleur traitées par la folliculine. Quinze ans après la néphrectomie, débute le

développement d'un goitre, d'abord sans trouble, puis qui devient bosselé, volumineux, plongeant, avec déviation de la trachée, souffle systolique continu sur toute l'étendue du goitre qui est pulsatile. Il n'y a ni hypo ni hyperthyroïdie, pas d'adénopathies. Quinze ans après la néphrectomie, on pratique une thyroïdectomie ; la masse tumorale développée au contact du corps thyroïde a pénétré dans son intérieur. Le lobe gauche n'est que partiellement réséqué, le lobe droit est laissé en place. L'examen extemporané fait apparaître l'aspect safran caractéristique d'hypernéphrome, confirmé à l'histologie. Une curiethérapie cervicale post-opératoire est pratiquée. Pendant six années l'état se maintient satisfaisant. Puis survient une métastase lombaire droite, six ans après la thyroïdectomie et 21 ans après la néphrectomie.

Cas III de WELTI et CHEVALLEY.

Un homme subit une néphrectomie gauche pour hypernéphrome. Deux ans plus tard, il doit élargir ses cols, l'année d'après on découvre un goitre euthyroïdien pendant encore deux années. Cinq ans après la néphrectomie, on procède à une thyroïdectomie large et bilatérale pour volumineux goitre vasculaire. Macroscopiquement et histologiquement, c'est une tumeur à cellules claires avec plages hémorragiques et encapsulement. Radiothérapie post-opératoire. Après cinq années de répis total, survient une métastase cérébrale, puis des hématuries annoncent une métastase rénale droite. La mort survient en cachexie, 12 ans après la néphrectomie et 7 ans après la thyroïdectomie.

Cas de PAYAN et MASSELOT.

Une femme de 50 ans est hospitalisée pour une masse tumorale considérée comme gros rein (hématurie totale), confirmée par l'urographie. On

trouve à l'intervention une énorme tumeur du rein, bien encapsulée, contractant des adhérences lâches avec la veine cave inférieure.

Les suites sont simples. Histologiquement, c'est un hypernéphrome. On complète par une covalthérapie post-opératoire: 50 séances en deux mois, 4.000 à 4.500 r2 sur chacun des trois champs traités. Néanmoins, un an plus tard surviennent des signes de métastases:

- syndrome pleuropulmonaire de la base droite, ensemencement macronodulaire des deux champs pulmonaires;
- et surtout, dysphonie, dyspnée récente, d'évolution rapidement progressive à la suite de l'apparition d'une grosse thyroïde avec exophtalmie et signes toxiques. Le métabolisme basal ne peut être déterminé en raison de la dyspnée. Les épreuves isotopiques donnent :

- épreuve de fixation en pourcentage de la dose administrée :

6e heure : 18 %

24e heure : 23 %

48e heure : 26 %

Le taux de fixation est donc inférieur à la normale.

La scintigraphie, incomplète du fait de l'état dyspnéique de la malade, montre sur la partie d'image obtenue des zones froides importantes, correspondant aux foyers métastatiques.

Une ponction à l'aiguille donne de petits fragments qui histologiquement "apparaissent constitués par du tissu rénal".

La malade succombe peu après, en asphyxie.

La vérification a montré l'existence d'invasion néoplasique pulmonaire et pleurale, et au niveau du corps thyroïde des plages de cellules claires caractéristiques.

On peut affirmer l'origine rénale des lésions et leur caractère métastatique.

Cas de Y. GUERRIER.

Une malade de 63 ans est hospitalisée pour une hématurie importante ; dans les antécédents pas de notion de goitre. L'examen révèle une masse de l'hypocondre droit donnant le contact lombaire. L'état général est normal.

Il s'agit donc d'une formation tumorale du pôle inférieur du rein droit avec refoulement des calices inférieurs à l'urographie intra-veineuse. On pratique une néphrectomie droite : épithélioma clair très actif. La malade sort apparemment guérie.

Dix ans plus tard, la malade revient pour dyspnée intense, cyanose, dysphonie, amaigrissement de 7-8 kg en 18 mois, apparition d'un goitre depuis un an. Il n'existe pas de signes de dysthyroïdie. Les clichés pulmonaires montrent deux images arrondies de type métastatique au sommet du poumon gauche. La détresse respiratoire atteint un degré extrême quinze jours plus tard. La trachée est comprimée. On fait d'urgence une hémithyroïdectomie palliative. Une masse est trouvée, du volume d'une prune, au niveau du lobe droit et de l'isthme thyroïdien, masse dure, très adhérente à la trachée.

Aspect histologique de nécrose et de plages de cellules métastatiques d'un hypernéphrome. La malade devait décéder rapidement en insuffisance cardio-respiratoire.

Cas de TUAILLON.

Une femme actuellement âgée de 76 ans et vue pour nodule thyroïdien, a présenté à l'âge de 20 ans une crise de coliques néphrétiques ; à 62 ans une hématurie totale renouvelée à 63 ans. On suspecte un cancer du

rein; mais on n'intervient pas, la malade est vue régulièrement. Un an plus tard, crise de rétention, et à l'urographie jusque là normale, on constate la déformation du calice inférieur du rein gauche. La néphrectomie est pratiquée : épithélioma rénal type Grawitz. Les suites sont simples, la malade revue sept mois plus tard a repris du poids, les urines sont claires, la fosse lombaire est libre.

Dix ans plus tard, la malade revient pour une affection thyroïdienne dont l'origine cancéreuse est immédiatement soupçonnée, d'autant plus qu'il existe une métastase osseuse ostéolytique sur le condyle fémoral externe gauche et sur le premier cunéiforme gauche. Le cliché pulmonaire montre un nodule métastatique para-hilaire gauche.

Il n'y a pas de signes d'hyperthyroïdie, mais le métabolisme basal est augmenté de 26 % , la malade a perdu 8 kg. On réalise une thyroïdectomie subtotale, étant donné l'âge de la malade et l'existence d'un noyau pulmonaire. Histologiquement un fragment de corps thyroïde présente, serti dans la sclérose un noyau de cellules claires rappelant la tumeur de Grawitz. Les suites ont été simples. La malade a été perdue de vue par la suite.

Cas de MOREAU, SALLES, RIVIERE, BROUSSIN, LATAPIE et LAUBIE .

Une femme de 71 ans a été néphrectomisée pour cancer du rein gauche, assez avancé. Cinq ans plus tard, on constate un nodule thyroïdien de développement régulier et lent, sans autre trouble qu'un amaigrissement important. L'auscultation de la tumeur donne un souffle continu à renforcement téléstolique sans irradiation, augmenté par la compression de l'artère axillaire gauche et diminuée par la compression de la sous-clavière. Le premier diagnostic est celui d'anévrysme veineux, sous clavier, ou thyroïdien. L'artériographie thyroïdienne réalisée par ponction directe des artères sous clavière et carotide primitive, donne une explication des signes vasculaires, en donnant des images d'anastomoses artério-veineuses dans le territoire carotidien,

une opacification intense et prolongée au sein de laquelle on distingue des modifications artérielles et d'énormes veines tortueuses plaidant en faveur d'une tumeur. La grande brillance de l'ensemble permet de penser qu'il existe toute une partie de la thyroïde où la vitesse circulatoire est ralentie. Une hémithyroïdectomie gauche élargie permet d'exciser une tumeur encapsulée richement vascularisée par une volumineuse artère thyroïdienne inférieure : il s'agissait de la métastase d'un épithélioma à cellules claires du rein. Les suites opératoires ont été simples, l'intervention étant complétée de cobalthérapie et de cyclophosphamide. C'est là un intéressant exemple d'application de l'artériographie thyroïdienne susceptible de mieux comprendre pré-opératoirement les nodules isotopiquement froids en particulier néoplasiques.

oOo

L'observation qui suit illustre la possibilité de signes urinaires primitifs n'ayant pas entraîné le diagnostic de tumeur maligne du rein, ce diagnostic étant alors porté, rétrospectivement, lors de la constatation de métastases thyroïdiennes :

Cas de WELTI et CHEVALLEY.

Un malade est vu, sans antécédents personnels de goitre, cependant une grand'mère et son père avaient un goitre, mais il s'agissait d'habitants de la Suisse alémanique. Survient une hématurie dont la raison n'est pas élucidée ; un an plus tard, le cou augmente de volume, pour réaliser en deux un véritable goitre intéressant d'abord le lobe gauche, puis l'isthme et le lobe droit. Un traitement à l'iode et à l'extrait thyroïdien est mal toléré.

Quatre ans plus tard, le goitre est volumineux, bilatéral. Lorsqu'il consulte, comme il ne signale pas l'hématurie antécédente et qu'il vient d'une

vient d'une région d'endémie goitreuse, on diagnostique un goitre banal. Une thyroïdectomie large est pratiquée sept ans après l'hématurie. L'exérèse est difficile, la lésion est très vasculaire, plongeante, très fixée dans la profondeur. Un premier examen macroscopique extemporané, per opératoire, montre la présence de zones jaune safran ; ce n'est que le lendemain de l'intervention que le malade, interrogé, signale l'hématurie. Une urographie intra-veineuse montre alors le rein droit, une amputation des calices moyens, refoulement des calices supérieurs et en bas des calices inférieurs, une volumineuse masse à convexité dirigée vers la ligne médiane : c'est donc la coloration du goitre constatée per-opératoirement, qui a fait porter le diagnostic d'hyper-néphrome et de métastase thyroïdienne. Deux mois après la thyroïdectomie, on pratique une néphrectomie gauche élargie avec résection de la 10e et de la 11e côte et ouverture de la cavité péritonéale. Sur les coupes du rein, on trouve des zones jaune safran caractéristiques, deux nodules tumoraux occupant la région surrénale. Histologiquement, hypernéphrome à grandes cellules. La survie après néphrectomie devait être brève : douleurs lombaires, douleurs de la hanche, métastases pulmonaires en lâcher de ballons, la mort survenant deux ans après la thyroïdectomie, 22 mois après la néphrectomie, et neuf ans après l'hématurie révélatrice.

oOo

Voici, pour terminer ces rapports anatomocliniques, une observation qui illustre l'éventualité, estimée à 20 % des cas, avec atteinte thyroïdienne apparemment primitive, en tous cas révélatrice du syndrome hypernéphrome rénal - hypernéphrome thyroïdien.

Cas de EDSON, DONOGHUE et LEWIS,

Un médecin de 40 ans constate que depuis environ six mois, ses cols de chemise sont devenus trop étroits, ce qu'il attribue à une récente prise de poids. En se rasant, il constate brusquement la présence d'une masse sur le lobe thyroïdien droit, sans aucun symptôme.

Les divers examens entrepris et les clichés sont normaux, la fixation d'iode radio-actif et de phosphore est normale. On pratique une lobectomie thyroïdienne droite et une isthmectomie. La masse tumorale occupe presque tout le lobe droit, et mesure 4 cm de diamètre ; une lésion satellite plus petite à 5 cm de diamètre.

Les examens histologiques révèlent un aspect de tumeur à cellules claires ; c'est pourquoi on fait un examen urographique intra-veineux ; le rein droit apparaît déformé avec déplacement latéral du système pyélocalicel.

A l'urographie rétrograde, on constate un double bassinnet avec deux uretères faisant leur jonction au niveau de L3.

On pense alors à une malformation congénitale du rein droit, sans exclure la possibilité d'un néo. Une insufflation pré-sacrée permet de constater la présence d'une masse rétropéritonéale médiane probablement fixée au rein et le déplaçant latéralement.

On intervient pour une exploration de la fosse rénale droite par un abord trans-thoracique extra-pleurale ; on fait une néphrectomie et une surrénalectomie droites, et une dissection ganglionnaire limitée. L'examen macroscopique montre une masse plurinodulaire, ferme, provenant du hile du rein droit, à la section, la coloration jaune orangé et la disposition rappellent la lésion thyroïdienne. Il existe bien un bassinnet et un uretère double. Le diagnostic histologique a été : cancer à cellules claires du rein et métastase de la surrénale ; les ganglions et les vaisseaux étaient indemnes d'envahissement

tumoral. Un an plus tard, un petit nodule apparu à la partie gauche de la cicatrice cervicale a été excisé : cancer rénal. Dans les mois qui ont suivi, le malade est demeuré en bon état ; mais l'observation n'a que quelques mois de recul.

oOo

Tels sont donc les trois aspects principaux sous lesquels l'hyper-néphrome et les métastases thyroïdiennes qui en dérivent peuvent se présenter :

- notion de cancer du rein à cellules claires, excisé dans les années qui précèdent, avec diagnostic d'hypernéphrome ; puis apparition d'une tumeur thyroïdienne ;
- notion de manifestations urinaires antécédentes, mais sans diagnostic d'hypernéphrome, dans les années qui précèdent la survenue de l'hypertrophie du corps thyroïde ;
- enfin, constatation primitive du goitre, thyroïdectomie permettant le diagnostic histologique de cancer à cellules claires, et faisant alors rechercher une tumeur rénale.

Le comportement de la lésion thyroïdienne secondaire est variable : parfois le développement est très progressif, lent, après une longue phase de latence ; parfois encore, le malade dit avoir "toujours" ou "depuis longtemps" été porteur d'une thyroïde hypertrophiée, mais celle-ci a brusquement connu une croissance entraînant des signes fonctionnels ou toxiques.

Il faut noter que les manifestations de thyrotoxicose ne surviennent guère que dans 20 % des cas, sous la forme classique de tremblement, tachycardie, nervosité, amaigrissement, élévation du métabolisme basal, parfois exophtalmie. Un tableau reproduisant si exactement un syndrome basedowien ris-

que, si les antécédents rénaux sont méconnus, ou absents, d'entraîner d'abord un diagnostic erroné.

Les phénomènes de compression sont par contre présents dans 50 % des cas environ : compression trachéale, dyspnée de type variable, d'effort, de décubitus, ou permanente ; avec parfois stridor, mais la dyspnée peut souvent provenir d'une attitude simultanée pulmonaire ou cardiaque ; parfois les malades signalent une toux sèche, un besoin d'expectoration. La compression récurrentielle n'est pas impossible, entraînant une dysphonie. La compression vasculaire est fréquente et se traduit alors par de l'oedème et de la cyanose du cou et de la face ; il peut se produire une oblitération néoplasique vasculaire aboutissant au même résultat.

Des accidents dyspnéiques aigus ont pu commander une intervention d'urgence, comme ce fut le cas chez le malade de GUERRIER, chez celui de PEMBERTON.

Le syndrome strictement thyroïdien est variable d'un cas à l'autre :

- augmentation de volume du cou, lente, progressive, bien tolérée, ou rapide ; parfois développement subit d'un goitre préexistant ;
- puis le tableau s'enrichit d'une atteinte de l'état général, d'asthénie, d'amaigrissement ;
- ensuite viennent les manifestations de compression ;
- le tableau d'hyperthyroïdie est inconstant, on sait qu'il peut accompagner le cancer primitif de la thyroïde. Aussi lui a-t-on donné parfois une origine directement néoplasique alors que d'autres auteurs considèrent cette hyperthyroïdie comme mécanique, et que DARGENT y voit une réaction de défense.

Alors que les métastases thyroïdiennes provenant de cancers primitifs extra-rénaux peuvent donner lieu à une hypothyroïdie, un myxoedème, nous n'avons pas trouvé ce comportement thyroïdien type insuffisance glandulaire en cas de métastases par hypernéphrome.

De toutes façons, on comprend qu'un tel syndrome thyroïdien ne paraisse pas suspect, mais rentre a priori dans le cadre de la pathologie thyroïdienne banale, voire même néoplasique, mais alors primitive. Il faut vraiment avoir à l'esprit cette notion d'un possible hypernéphrome pour le rechercher soit dans les anamnétiques, soit lors de l'examen du malade venu pour hypertrophie thyroïdienne.

Le diagnostic doit donc exclure les goitres simples, les goitres toxiques, les cancers primitifs de la glande, et responsables des métastases pulmonaires ou osseuses constatées.

Si le diagnostic de cancer secondaire de la thyroïde est envisagé, encore faut-il exclure d'autres origines, non rénales, tumeur cervicale, ganglionnaire, et aussi rejeter la notion d'un cancer double, d'une coexistence de deux tumeurs, l'une rénale, l'autre thyroïdienne.

oOo

Quant au pronostic, il est difficile à codifier, car les observations divergent considérablement. Il semble bien que l'hypernéphrome du rein, malgré sa malignité histologique, a un comportement relativement bénin, son évolution est très lente, et il connaît même des phases de latence prolongée, puisque permettant à la métastase thyroïdienne de se manifester comme une localisation primitive.

On peut alors se demander si la métastase thyroïdienne représente dans l'évolution de l'hypernéphrome rénale un facteur d'aggravation ou de gravité. Même les métastases thyroïdiennes paraissent pouvoir demeurer silencieuses pendant des années, huit, dix, ou douze ans. Mais il est difficile de préciser le moment exact du début de croissance des nodules secondaires. A la suite de la thyroïdectomies, l'évolution est elle aussi variable : la mort survient dans certains cas dans les suites presque immédiates, quelques jours ou quelques semaines après l'ablation de la tumeur métastatique. Mais dans ces évolutions accélérées, il faut faire figurer les cas dans lesquels une intervention d'urgence a dû être pratiquée pour lever les signes de compression ; souvent aussi, il existait au moment de la thyroïdectomie d'autres localisations métastatiques, pulmonaires, hépatiques, osseuses, qui ont évidemment leur responsabilité dans la gravité et la rapidité de l'évolution.

Mais si des décès surviennent précocément, des survies prolongées, un, deux, trois et même quatre ans (H'DOUBLER) sont également signalées. TUAILLON pense que la découverte d'une métastase thyroïdienne chez un malade antérieurement néphrectomisé pour hypernéphrome ne signifie un mauvais pronostic, la survie dépassant une année dans 50 % des cas. Mais on peut également penser qu'au cours des années qui ont séparé la constatation et l'exérèse de la métastase thyroïdienne, il s'est écoulé le délai maximal à escompter pour une évolution cancéreuse. Avec ou sans détermination thyroïdienne, on peut aussi penser que la survie après hypernéphrome opéré a été plus ou moins totalement épuisée.

Une éventualité curieuse est illustrée par l'observation de ROMIEU ; une tumeur rénale était demeurée latente et méconnue. Survient la métastase thyroïdienne, traitée par thyroïdectomie. Tout se passe alors comme si cette dernière intervention avait eu une très mauvaise influence sur l'hypernéphrome, qui connut alors seulement une évolution accélérée.

On peut d'ailleurs se demander par quelles voies pathogéniques le rein et la thyroïde ont pu être reliées. La voie artérielle paraît exclue à l'essaimage d'embols néoplasiques, le filtre pulmonaire s'interposant entre les deux organes. La voie lymphatique ne paraît pas en cause, les ganglions cervicaux ne sont jamais envahis dans les cancers thyroïdiens métastatiques d'origine rénale ; et les métastases pulmonaires, qui pourraient servir de relais, sont loin d'être constantes. Reste la voie veineuse, qui représenterait un trajet paradoxal et le système des veines vertébrales paraît le seul passage possible, veines sans valvules, à la circulation sous faible pression, les embols envahissant d'abord les veines rénales : ce qui selon LONG et BLACK représente un facteur de gravité dans le pronostic de l'hypernéphrome.

V - ANATOMO-HISTOPATHOLOGIE

La présence de métastases d'hypernéphrome peut entraîner, au niveau de la thyroïde, une augmentation globale de volume de la glande. Mais plus souvent, il s'agit de noyaux multiples, disséminés, ou groupés en amas dont le siège est variable : lobe droit, lobe gauche, isthme, ces trois régions pouvant être atteintes isolément, ou conjointement. Dans certaines observations, le processus métastatique a atteint successivement les lobes et l'isthme thyroïdiens.

Les nodules métastatiques sont entourés d'une capsule fibreuse bien limitée. Le volume de chaque nodule varie d'une tête d'épingle à une grosse noix. Macroscopiquement, et souvent dès l'examen extemporané, per-opératoire, l'aspect frappe par la coloration jaune orangé plus ou moins intense : c'est "le goitre safran" très caractéristique. A la coupe on aperçoit des zones brunâtres et hémorragiques à côté de zones jaune safran en tous points comparables à celles d'un hypernéphrome rénal. Cette coloration jaune ne se rencontre dans aucune autre forme étiologique de goitre, dans aucun autre cancer de la thyroïde, primitif, ou secondaire à une lésion autre que l'hypernéphrome.

La thyroïde ainsi envahie peut être molle, ou ferme, et plus souvent elle donne l'impression d'un sac de noix, selon l'expression de PLAUCHU. A côté de ces nodules métastatiques, on peut trouver également des adénomes, un goitre vrai, parenchymateux, fibreux, ou calcifié.

Globalement la thyroïde est très augmentée de volume, atteignant parfois les deux poings, de chaque côté de l'isthme : ce qui explique les phénomènes de compression si souvent observés. La lumière trachéale peut être réduite. La masse tumorale elle-même est très vascularisée, très hémorragique, très adhérente, ce qui en complique le plus souvent l'exérèse. Il n'est pas rare que l'on doive se limiter à une thyroïdectomie partielle, ou subtotale. Des cordons néo-plasiques peuvent obstruer les veines thyroïdiennes, parfois jusqu'à leur embouchure dans la jugulaire. Par contre les ganglions cervicaux sont indemnes, alors que les ganglions inter-trachéobronchiques sont généralement envahis. Les ganglions rétro-péritonéaux sont normaux.

Rares sont les cas dans lesquels les métastases thyroïdiennes d'hypernéphrome demeurent isolées ; plus souvent, on trouve des localisations néoplasiques secondaires au niveau de la surrénale, du foie, du poumon, du pancréas, du cœur, du rein controlatéral, du squelette, voire du cerveau.

oOo

Histopathologie.

L'aspect est identique au niveau de l'hypernéphrome et au niveau de ses métastases thyroïdiennes ; il est caractérisé par la présence de fines bandes de tissus conjonctifs, qui limitent des lobes irréguliers, végétants, festonnés, contenant des cordons et des tubes ; ceux-ci sont de calibres variés et richement vascularisés. Les cordons comme les tubes sont constitués par un assemblage de cellules tantôt volumineuses, de 20 à 25 μ , tantôt petites, de 12 à 15 μ , cellules polygonales à membrane bien dessinée, à noyau très chromatique, à cytoplasme optiquement vide, contenant du glycogène et des lipides.

L'aspect cytologique est d'ailleurs variable : ou bien toutes les cellules ont un cytoplasme clair, ou bien elles se colorent à l'acide, mais sont pauvres en glycogène et lipides ; ou encore on trouve une coexistence de plages acides et de plages éosinophiles. Entre ces types extrêmes, tous les degrés peuvent exister en intermédiaires. Il est rare d'observer des monstruosités cellulaires, des mitoses.

Par oontre, les plages de nécrose sont fréquentes. Les veines peuvent se trouver envahies par le processus néoplasique secondaire.

Cette notion de "cellules claires" a une extrême importance, d'abord par la signification de leur présence, mais aussi par les limites qu'il convient d'assigner à cette signification. Nous nous expliquons :

l'examen histologique de certaines tumeurs malignes, en particuliers les adénocarcinomes, peut faire remarquer des amas de cellules tranchant sur les autres éléments néoplasiques par leur teinte pâle, leur aspect fibrillaire ou même optiquement vide au niveau de leur cytoplasme. Ces cellules dites claires sont étroitement mêlées aux cellules cancéreuses. Mais parfois, les cellules claires prédominent et même sont exclusives, et l'on parle alors de tumeur à cellules claires, dite également parathyroïde-like tumor, ou tumeur hyper néphroïde.

PAGES et GARY-BOBO ont pu montrer que ces tumeurs malignes à cellules claires pouvaient être trouvées à différents niveaux. Sur leurs onze observations en effet, on trouve :

- trois tumeurs représente le type le mieux connu et le plus fréquent des tumeurs à cellules claires. Elles étaient constituées par des éléments larges à noyau hyperchromatique parfois crênelé, au cytoplasme optiquement vide ; leurs métastases hépatiques et pulmonaires étaient de même type cytologique ;

- quatre tumeurs thyroïdiennes, primitives ou secondaires, mais aucune ne provenait d'un hypernéphrome du rein ;
- une tumeur mammaire,
- une tumeur parotidienne,
- une tumeur choroïdienne.

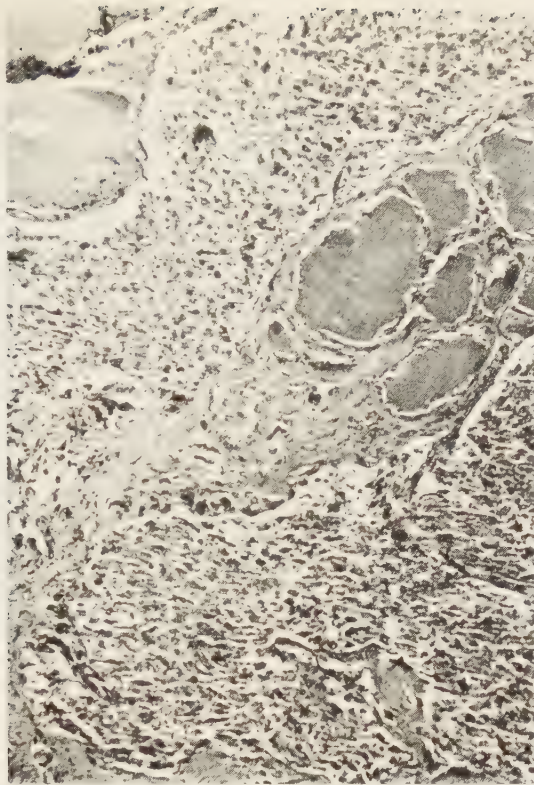
PAGES explique l'identité morphologique de tumeurs développées au sein d'organes de structure très différente en faisant intervenir la notion de système de FEYRTER, en montrant que ces tumeurs à cellules claires ne sont pas des néoformations thyroïdes, ou rénales, mais des tumeurs développées à partir du contingent polyodocytaire contenu dans la thyroïde, le rein, etc... On se trouve donc devant la prolifération néoplasique d'un même système cellulaire dit de FEYRTER, de même morphologie en différents points de l'organisme.

Bien que l'étude de PAGES repose surtout sur les tumeurs primitives à cellules claires, des arguments n'en peuvent pas moins servir à l'explication pathogénique de l'hypernéphrome et de ses métastases thyroïdiennes. Mais alors la recherche d'un mode d'essaimage, d'une voie de migration d'éléments néoplasiques risque de devenir superflue. Il faudra plutôt invoquer une commune et unique influence cancérogène ayant entraîné, simultanément ou successivement, en différentes régions de l'organisme, la prolifération et la cancérisation d'éléments histologiques d'un même système.

Aussi séduisante soit cette hypothèse, nous verrons que dans l'analyse des faits pratiques susceptibles d'éclairer la pathogénie, d'autres mécanismes doivent être discutés. De toutes façons, la présence de noyaux à cellules claires trouvée dans la thyroïde ne doit pas faire systématiquement conclure à une métastase d'hypernéphrome de Grawitz. Car il existe également :

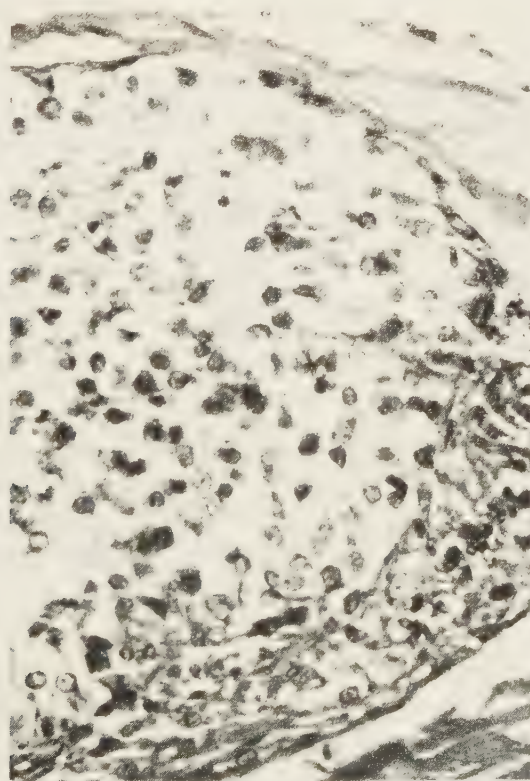
- des goitres avec cellules claires, riches en lipides, que l'on attribue à un vice métabolique ;
- des adénomes thyroïdiens ;
- des cancers parathyroïdiens, en particulier des épithéliomas trabéculaires ;
- des métastases thyroïdiennes secondaires à des cancers des surrénales ;
- des tumeurs primitives à cellules claires de la thyroïde, qui sont souvent bénignes, non récidivantes après leur ablation, mais pourtant susceptibles d'être à l'origine d'un envahissement des lymphatiques voisins, et de métastases osseuses. Ces tumeurs sont bien encapsulées, molles, non lobulées, de couleur brun-orange, contenant des petits kystes remplis de liquide incolore, parfois mêlé de sang. Leur origine est soit parathyroïdienne, à partir de glandes aberrantes, soit métaplasique, à partir de cellules thyroïdiennes ou parathyroïdiennes ;
- enfin, des hyperplasies de cellules claires thyroïdiennes, évoluant de façon simultanée avec une tumeur rénale. Et ici on fera intervenir cette conception métaplasique, un stade granuleux oxyphile précédant la cellule claire, et en rapport avec les éléments myoépithéliaux ; c'est donc le double potentiel évolutif, épithélial et conjonctif, du polyodocyte qui intervient d'ailleurs également dans le déterminisme des tumeurs mixtes, des carcinosarcomes.

Il reste donc encore beaucoup à apprendre de l'histogénèse des métastases thyroïdiennes des hypernéphromes ; GUERRIER récemment souhaitait que soit entreprise une étude au microscope électronique, qui apportait certainement des précisions utilisables.



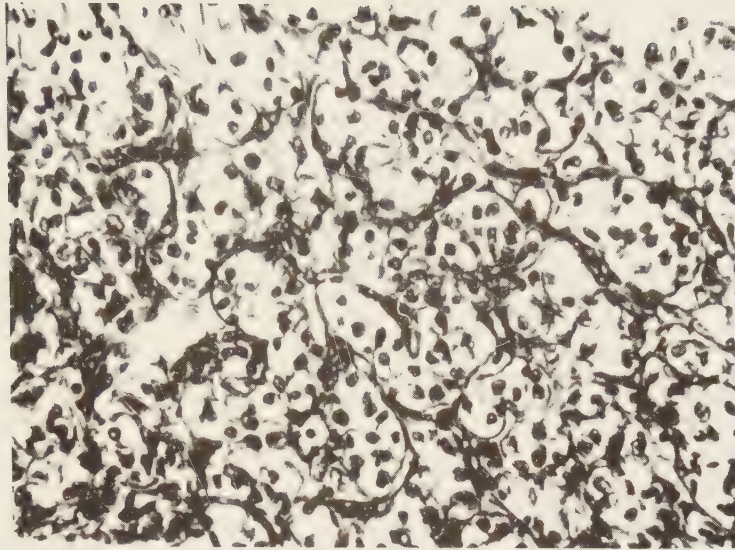
Métastase thyroïdienne de l'hypernéphrome.
Extension néoplasique en coulée entre des îlots de vésicules
thyroïdiennes distendues

d'après PAYAN

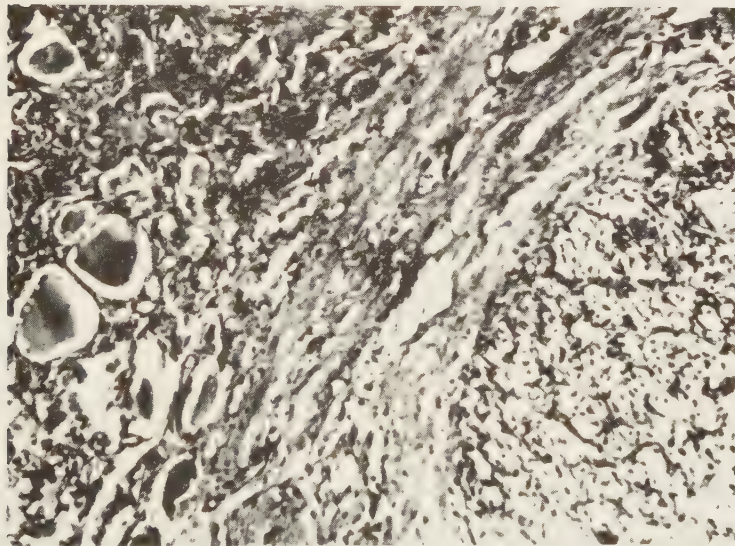


Métastase thyroïdienne d'hypernéphrome ; thrombose néoplasique
endovasculaire

PAYAN



Epithélioma du rein à cellules claires, dit hypernéphrome ; dans l'observation de I. BERTRAND, citée par WELTI, il devait donner naissance tardivement à une métastase intra-thyroïdienne.



Métastase intra-thyroïdienne de l'hypernéphrome ci-dessus. Observation R. HUGUENIN rapportée par WELTI.

VI - PATHOGENIE

On a voulu donner aux métastases thyroïdiennes une pathogénie dans la ligne des essaimages néoplasiques tels qu'il se produise à partir d'autres tumeurs primitives. Mais d'emblée on se heurte à des obstacles qui s'opposent à une conception classique valable pour tout cancer secondaire.

Il y a d'abord la rareté des métastases thyroïdiennes en général, secondaires à un hypernéphrome en particulier. On admet qu'en tenant compte de l'ensemble des cancers, les métastases thyroïdiennes surviennent dans moins de 5 % des cas, alors que la thyroïde, richement vascularisée, devrait au contraire représenter un siège d'élection des embols néoplasiques amenés par voie sanguine au contact du parenchyme thyroïdien.

On a alors pensé que c'était précisément cette riche vascularisation du corps thyroïde qui rendait compte de la rareté des métastases cancéreuses à son niveau. La vitesse du courant sanguin dans les vaisseaux sanguins thyroïdiens pourrait en effet s'opposer à une fixation des éléments cellulaires néoplasiques, qui seraient entraînés plus loin.

Ainsi, pour la thyroïde comme pour d'autres organes, la rareté des métastases proviendrait simplement du fait qu'un petit nombre seulement de cellules néoplasiques parviennent à leur niveau. Au niveau du poumon, du foie, au contraire, l'afflux des éléments cancéreux est abondant, et les métastases, fréquentes.

Cette explication paraît un peu simpliste, et surtout ne rend pas compte de la longue durée qui sépare généralement la reconnaissance de l'hypernéphrome et la réalisation de la métastase thyroïdienne ; ou encore, de la latence prolongée entre le moment où les éléments néoplasiques commencent à gagner la thyroïde, et le moment où s'amorce la métastase thyroïdienne. On a comparé les métastases thyroïdiennes aux métastases tardives secondaires au cancer du sein. Il est possible qu'au moment où la tumeur primitive est excisée, ou même avant l'intervention, des cellules malignes gagnent le système vasculaire et y végètent, jusqu'à ce que se réalisent des conditions plus favorables à leur développement. L'existence d'un adénome thyroïdien, qui ralentit le courant sanguin, pourrait permettre la fixation des embols néoplasiques. Et nous avons vu que dans plusieurs observations tout se passait comme si un goitre constitué en premier favoriserait le développement ultérieur des métastases thyroïdiennes. On peut alors admettre que ce développement ne se fera pas dans un certain nombre de cas, ceux qui à la suite de l'hypernéphrome ne donneront jamais de métastases thyroïdiennes malgré l'essaimage.

Nous avons vu que très souvent d'autres métastases coexistaient avec l'hypernéphrome ou lui faisaient suite, au niveau du poumon, du foie, du pancréas, rien ne s'oppose alors à penser que la métastase thyroïdienne est secondaire non pas à la tumeur rénale primitive, mais à une autre localisation métastatique, surrénale, rein contrôlatéral, poumon. Ce relais qui lui aussi demande un certain temps, expliquerait alors le caractère tardif de l'apparition de la métastase thyroïdienne, et en même temps le fait que souvent elle survient avec d'autres localisations néoplasiques secondaires.

A la théorie mécanique qui repose sur la richesse de la vascularisation, la vitesse du courant sanguin et donc la difficulté d'embols néoplasiques à se fixer sur la thyroïde on a opposé la théorie métabolique, en faisant intervenir des facteurs anti-tumoraux dans le sang, apportés au contact de ce que GUERRIER

appelle "micro-métastase", c'est à dire les premiers embols néoplasiques parvenus par voie vasculaire, mais ne trouvant pas les conditions propres à leur développement. Très vascularisée, la thyroïde est donc également très oxygénée; si l'on se souvient que le métabolisme des cellules cancéreuses est anaérobie, on peut penser qu'un milieu riche en oxygène contrarie le développement de ces éléments. Il pourrait en être de même de l'iode; mais surtout des hormones thyroïdiennes.

Selon DARGENT, la sécrétion thyroïdienne a un rôle carcinostatique ce serait d'ailleurs la raison qui expliquerait le rôle néfaste sur le développement des métastases thyroïdiennes, du traitement antithyroïdien et parfois aussi de la thyroïdectomie. La suppression anatomique, ou fonctionnelle, de la fonction thyroïdienne a paru expérimentalement exercer un effet stimulant sur la croissance de certaines tumeurs greffées; le rétablissement, l'exagération de la fonction thyroïdienne ayant l'effet contraire, c'est à dire une action frénatrice. En clinique, les régions d'endémie goitreuse paraissent comporter une proportion relativement élevée de tumeurs malignes; les poussées goitreuses, apparition d'un goitre, ou augmentation de volume d'un goitre ancien avant la découverte du cancer chez un même malade, ont été illustrées par un certain nombre d'observations (celle de DARGENT en particulier).

Que l'on retienne la théorie mécanique ou la théorie métabolique, la présence d'un adénome thyroïdien paraît alors un élément favorisant la constitution du cancer primitif de la glande; on pourrait transposer ce mécanisme pour l'apparition des métastases thyroïdiennes. La présence d'adénomes, de goitres, dans les thyroïdes sièges de métastases, est de constatation banale, mais il pourrait simplement s'agir d'un dysfonctionnement endocrinien contemporain de la naissance ou du développement de la tumeur, mais peut être aussi responsable de ce développement. On a expliqué ces adénomes thyroïdiens fréquents chez un porteur de cancer comme représentant des cicatrices de poussées hyperplasiques réaction nulles à l'agression du parenchyme

glandulaire par les toxines libérées des cellules néoplasiques. A l'agression toxinique le parenchyme thyroïdien aurait répondu par une hyperplasie laquelle, dans certains cas, donne lieu à des signes de thyrotoxicose. Il devient ainsi capable d'enrayer l'évolution de la colonie cellulaire néoplasique incluse. Faute d'une réaction suffisante, les éléments se développent, et la métastase se constitue.

Des récidives de métastases thyroïdiennes sont parfois observées après ablation de la partie de la glande atteinte par le processus tumoral. On peut les expliquer en disant que des métastases microscopiques ont ainsi été laissées en place, et qu'elles poursuivent leur évolution. Il n'y a donc pas à proprement parler récidive, mais continuation du processus métastatique.

On peut ainsi incriminer un essaimage favorisé, voire, provoqué, par l'acte opératoire, puisqu'il existe parfois des coulées néoplasiques dans les veines thyroïdiennes jusqu'à la veine jugulaire. Le thrombus peut adhérer fortement aux parois veineuses, mais dans d'autres cas il est mobile et capable de progression.

Le seul mode de propagation plausible reste donc le système veineux, mais avec un probable trajet paradoxal, puisque les embols néoplasiques paraissent atteindre le corps thyroïde par le système "des veines vertébrales" dépourvues de valvules, progression qui a pu être reproduite expérimentalement par BATSON, COMAN et LONG, et confirmée cliniquement par LONG et BLACK.

Il y a peu à dire sur la thérapeutique des métastases thyroïdiennes des hypernéphromes. La parole reste à la chirurgie, avec ablation aussi précoce et aussi complète que possible et de la tumeur rénale primitive et de la métastase thyroïdienne. Une radiothérapie complémentaire est souvent utilisée.

On saura donc louver avec prudence et habilité entre la nécessité de stériliser les foyers néoplasiques, primitifs et secondaires, et le possible risque cancérogène d'une suppression de la sécrétion thyroïdienne par une exérèse totale, par les antithyroïdiens de synthèse, par les méthodes isotopiques. L'idéal serait de pouvoir exciser en totalité la tumeur thyroïdienne et la portion de parenchyme envahi, tout en conservant le tissu glandulaire sain afin de conserver une sécrétion hormonale protectrice. Mais la distinction est délicate, voire impossible du fait de l'existence de micro-métastases qui laissées in situ, poursuivront leur évolution, et rendront l'exérèse inutile.

Ainsi, malgré une certaine bénignité de l'hypernéphrome et de ses métastases thyroïdiennes, par une fréquente latence, une lenteur évolutive possible, à partir du moment où la thyroïde est envahie, le pronostic s'assombrit, comme le montrent les survies moyennes de un à deux ans après la seconde intervention, celle qui intéresse la thyroïde. Seules les années qui souvent séparent les deux localisations apportent un élément plus favorable pour le pronostic global.

VII - CONCLUSIONS

I - Bien que rares, les métastases thyroïdiennes offrent en pratique endo - crinologique un très gros intérêt, par les possibles difficultés de leur diagnostic. Elles peuvent en effet se présenter comme un syndrome de dysthyroïdie isolé, voire comme un cancer primitif de la glande.

II - Cet intérêt, ces difficultés, s'accroissent encore lorsque les métastases thyroïdiennes sont secondaires à un hypernéphrome. En effet

- cette tumeur maligne primitive du rein peut demeurer latente, ne donner que quelques signes urinaires banaux non rapportés à leur cause véritable, ou même demeurer silencieuse ;
- elle peut avoir été diagnostiquée et opérée, mais très longtemps avant que n'apparaisse la localisation thyroïdienne ;
- après 10, voire 20 années, ces anamnétiques sont oubliés et non signalés par le malade ;
- la localisation thyroïdienne risque alors de se présenter comme un goitre, bénin, rarement toxique, Toutefois dès l'intervention, la coloration "jaune safran" très particulière de ces "goitres" oriente rapidement le diagnostic vers l'hypernéphrome de la thyroïde, puis du rein. Hypernéphrome et métastase thyroïdienne sont en effet du même type histologique, avec cellules claires très caractéristiques. Ce qui incite parfois à penser qu'il s'agit non pas

d'un essaimage d'éléments néoplasiques par voie hématogène, veineuse, mais d'une réaction tissulaire, en divers points de l'organisme, sous l'action d'une influence cancérogène commune.

Sur le plan pratique, toute manifestation thyroïdienne chez un sujet antérieurement néphrectomisé doit donc éveiller le diagnostic de métastase.

III - La rareté des métastases thyroïdiennes a été diversement expliquée :

- théorie mécanique, qui admet la voie veineuse, et fait intervenir la forte vascularisation de la glande, la rapidité du courant entraînant les embols néoplasiques avant leur implantation;
- théorie métabolique : l'oxygénation importante du tissu thyroïdien très irrigué, le rôle de l'iode, des hormones thyroïdiennes, ont des effets cancéricides.

IV - L'attitude thérapeutique est simple : néphrectomie aussi précoce et totale que possible, radiothérapie complémentaire d'autant plus que d'autres métastases sont fréquentes, pulmonaires, pancréatiques, osseuses, surrénaliennes; thyroïdectomie lors de l'apparition des métastases, avec peut-être un traitement compensant la suppression de la sécrétion thyroïdienne, si l'on admet et démontre que celle-ci a vraiment une action de freinage du développement néoplasique. Une meilleure connaissance de l'histogénèse des métastases thyroïdiennes secondaires aux hypernéphromes est souhaitable ; des études au microscope électronique apporteront des éléments précieux dans ce sens.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. BRICAIRE

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BARROS, FLHO N.M., DE ALMEDIA A.D.-

Métastase de hipernefroma na glandula tireode.
Revista da litteratura con apresentacao de mais un caso
Rev. Paulist. Med. 1952, 40, p. 29

BEAHR O.H., GINSBERG R.L., MILLER G.E.-

Metastatic hypernephroma of the thyroïd gland
Proc. Staff. Mayo Clin. 1953, 28, p. 205-209

BILGER F., STOLL G., WEIL A., MILLET G., JURASCHECK F.-

A propos d'une métastase dans un goitre basedowien d'une
tumeur de Grawitz.
Journ. Urol. 1957, 63, p. 764-768

BOHN C.S., GJORUP P.A.-

Metastasis from a hypernephroma to the thyroid gland
Acta Path. microb. Scand. 1954, 35, p. 321-331

BRUCE G.G., MICHIE W.-

Metastatic hypernephroma of the thyroïd gland
Brit. Journ. Surg. 1954, 42, p. 257-263

CHESKY V.E., HEARLLWIG C.A., BARBOSA E.-

Clear cell tumors of the thyroid
Surgery 1957, 42, p. 282-289

COBELLIS L.-

Ipernefroma metastatica alla tiroide
Il progresso Med. 1952, 8, p. 682-685.

DARGENT M., GUINET P.-

Les métastases cancéreuses intra--thyroïdiennes
Presse Méd. 1947, 55, p. 862-864.

DEMPSEY W.S., ENGEL W.-

Clear cell carcinoma (hypernephroma) of the kidney with
metastasis to the thyroid gland.
Journ. Urol. 1962, 68, p. 576-582.

DENTON G.R., MACCLINTOCK J.C.-

Hypernephroma metastatic to the thyroid gland
Ann. Surg. 1949, 29, p. 399-403.

EDSON M., DONOGHUE J.J., LEWIS C.W.

Carcinoma of the kidney presenting as a thyroid nodule
Journ. Am. Med. Assoc. 22 juin 1963, 184, p. 970-971.

ELLIOT jr. H.E.R., FRANTZ V.K.-

Metastatic carcinoma masquerading as primary thyroid cancer.
Ann. Surg. 1960, 151, p. 551-561.

ERNOHAZI W., GOGL H.-

Über Hypernephrommeyesiasen in der Schilddrüse
Deut. Med. Woch. 1951, p. 895-797.

FRIEDRICH R.-

Solitärmetastase eines Hypernephroma in eines Struma.
Klin. Woch. 1933 p. 1670

FREUND H.R.-

Surgical treatment of metastases to the thyroid gland from other primary malignancies

Ann. Surg. août 1965, 162 p. 285-290

GUERRIER G., NGHIEN TOAN NGHIA.-

Métastases thyroïdiennes à cellules claires du rein.

Journ. Fr. Otorhinolaryng. Janv. fév. 1965, 14, pages 5-20.

KLOSE H.-

Morbus Basedowii durch sekundäre Tumoren der Schilddrüse.

Beobachtungen bei Hypernephrom metastasen in der Schilddrüse.

Arch. Klin. Chir. 1925, 134, p. 439-456.

LANGE G.-

Métastases d'un hypernéphrome dans la glande thyroïde.

Munch. Med. Woch. 1960, 102, p. 2152.

LINTON R.D., BARNEY J., MOORMAN H., LERMAN J.-

Metastatic hypernephroma of the thyroid gland

Gyn. Obst. 1946, 83, p. 493-498.

LONG G.C., BLACK B.M.-

Metastatic hypernephroma of thyroid

Proc. Mayo. Clin. 1945, 20, p. 43-48.

MELICOW M.M., USON A.C.-

Non urologic symptoms in patients with renal cancer

Journ. Am. Med. Assoc. 9 janv. 1960, 172, p. 146-151

OBERLING C., RIVIERE M., HAGUENAU F.-

Ultrastructure des épithéliomas à cellules claires du rein.

Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer 1959, 46, p. 356-381

IV

MIRANDE IRIBERRY F.X.-

Métastase intra-thyroïdienne d'une tumeur à cellules claires du rein. Etude artériographique.
Thèse de Bordeaux 1965.

MOREAU F., SALLES M., BROUSSIN J., LAUHE B., LATAPIE J.,
RIVIERE J.-

Métastase intra-thyroïdienne d'une tumeur à cellules claires du rein.

Soc. Méd. Bordeaux 15 déc. 1964.

Journ. Méd. Bordeaux Sept. 1965, 142, p. 1471-1483.

PAGES A.-

Essai sur le système des "cellules claires" de Feyrter
Thèse de Montpellier 1955

PAGES A.-, GARY-BOBO J.-

Cellules "claires" et tumeurs malignes

J. Presse Méd. 21 mars 1956, 64, p. 548-550

PAYAN H., MASSELOT I., MASSELOT R., MESLIER J., MESLIER M.

Un cas de métastase thyroïdienne de tumeur de Grawitz.

Presse Méd. 24 mai 1967, 75, p. 1307-1308.

PEMBERTON, BENNETT R.J.-

Hypernephroma of thyroid gland

Surg. Clin. North. Amer. 1934, 14, p. 593-599.

PISTOCHI G.-

Ipernefroma surrenale bilatéral con metastasi tiroidee.

Tumori 1922, 9, p. 135.

TUAILLON P.-

Contribution à l'étude des métastases intra-thyroïdiennes des tumeurs à cellules claires du rein.

Thèse de Lyon 1959.

TUAILLON P., COLSON P., PLAUCHU M.-

Les métastases intra-thyroïdiennes des tumeurs à cellules claires du rein.

Lyon Méd. 1959, 91, p. 939

WEISKITTEL R. J.-

Hypernephroma of thyroid gland

Med. Cincinn. 1937, 17, p. 562.

WELT H.- CHEVALLEY J.-

Goitres jaune safran . Métastases dans la thyroïde des hypernéphromes.

Presse Méd. 23 nov. 1966, 74, p. 2596-2598.

Soc. Endocrinol. 3 février 1966.

WILLIS RA.-

Metastatic tumours in the thyroid gland

Am. Journ. Path. 1931, 7, p. 187-208.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	1
II - HISTORIQUE	4
III - ETIOLOGIE	17
IV - CLINIQUE	23
V - ANATOMO-HISTOPATHOLOGIE	36
VI - PATHOGENIE	41
VII - CONCLUSIONS	46
BIBLIOGRAPHIE	I



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13°
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62